

541,087

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/064522 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A01N 53/00**,
55/00, 37/34, 37/38, 31/14 // (A01N 53/00, 51:00, 47:40,
43:86, 43:40, 43:22) (A01N 55/00, 51:00, 47:40, 43:86,
43:40, 43:22) (A01N 37/34, 51:00, 47:40, 43:86, 43:40,
43:22)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000017

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Januar 2004 (05.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 01 906.5 17. Januar 2003 (17.01.2003) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MENCKE, Norbert**
[DE/DE]; Grundermühle 2, 51381 Leverkusen (DE).
STANNECK, Dorothee [DE/DE]; Sonnenstr. 20, 42655
Solingen (DE). **TURBERG, Andreas** [DE/DE]; Sinterstr.
86, 42781 Haan (DE). **DAUTEL, Hans** [DE/DE]; Hader-
lebener Str. 9, 12163 Berlin (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: REPELLENT

(54) Bezeichnung: REPELLENTMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to the use of an arthropod-repelling constituent of the pyrethroid/pyrethrin class combined with an agonist of the nicotine-producing acetylcholine receptors of arthropods, for efficiently repelling arthropods, preferably on animals, for a long time.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Arthropoden repellierenden Komponente aus der Klasse der Pyrethroide/Pyrethrine in Kombination mit einem Agonisten des nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Arthropoden zur effizienten und lang-anhaltenden Repellierung von Arthropoden, vorzugsweise an Tieren.

WO 2004/064522 A1

Repellentmittel

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Arthropoden repellierenden Komponente aus der Klasse der Pyrethroide/Pyrethrine in Kombination mit einem Agonisten des nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Arthropoden zur effizienten und lang-anhaltenden Repellierung von Arthropoden, vorzugsweise an Tieren.

Die Verwendung von topischen Formulierungen enthaltend Permethrin, (3-phenoxyphenyl) Methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate, (CAS No [52645-53-1] zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist bekannt (vgl. z.B. WO 95/17 090, JP-07 247 203, EP-A-567 368, EP-A-461 962, US-5 236 954 und US-5 074 252).

- 10 Agonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt, z.B. aus den Europäischen Offenlegungsschriften Nr. 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; Deutsche Offenlegungsschriften Nr. 3 639 877, 3 712 307; Japanische Offenlegungsschriften Nr. 03 220 176, 02 207 083, 15 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; US-Patentschriften Nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; PCT-Anmeldungen Nr. WO 91/17 659, 92/4965; Französische Anmeldung Nr. 2 611 114; Brasilianische Anmeldung Nr. 88 03 621. Die Verwendung von Spot-on-Formulierungen enthaltend Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist ebenso bekannt (siehe beispielsweise WO 98/27 817, EP-A-682 869 und EP 0 976 328).

- Im Stand der Technik wurden auch bereits Kombinationen von Permethrin mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Parasiten beschrieben (vgl. z.B. CN-1 245 637, WO 00/54 591, US-6 080 796, EP-A-981 955, US-6 033 731, JP-07 089 803). Die arthropoden-repellierende Wirkung von Typ-I Pyrethroiden wurde 25 zuerst beschrieben in US-4 178 384 (Pyrethroid insect repellent. Ensing, Kenneth J., 1979, US 4178384, betr.: Repellent gegen Schaben), Matthewson et al. (1981, Screening techniques for the evaluation of chemicals with activity as tick repellents. Matthewson, Michael D.; Hughes, Graham; Macpherson, Ian S.; Bernard, Colette P., Pesticide Science, 12(4), 455-62) und Shemanchuk (1981, Repellent action of permethrin, cypermethrin, and resmethrin against black 30 flies (Simulium species) attacking cattle. Shemanchuk, Joseph A., Pesticide Science, 12(4), 412-16) beschrieben die Repellentwirkung von Typ I und Typ II Pyrethroiden gegen Zecken bzw. gegen Fliegen.

Der Nachteil der Spot-on-Formulierungen auf z.B. Permethrin-Basis liegt in der geringen Wirksamkeit gegen Flöhe, Mücken und Fliegen.

Spot-on-Formulierungen auf Basis von Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren (siehe z.B. WO 96/17520) weisen in der Regel sehr gute Wirksamkeit gegen
5 Insekten auf. Sie haben jedoch den Nachteil, dass sie gegen Zecken praktisch unwirksam sind und keine repellierende Wirkung zeigen.

Aus diesem Grunde war bislang für eine erfolgreiche Zecken- und Flohbekämpfung sowie die Abwehr von Mücken und Fliegen eine Mehrfachbehandlung der Tiere mit verschiedenen Formulierungen erforderlich. Aus ökologischen und ökonomischen Gründen ist es wünschenswert,
10 diese Formulierungen durch solche zu ersetzen, die gut hautverträglich sowie toxikologisch unbedenklich sind und sich ferner bei einem kleinen Applikationsvolumen (z.B. 0,1 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Tieres]) durch ihre gute Langzeitwirkung von mindestens drei bis vier Wochen, vor allem gegen Zecken, Flöhe, Mücken und Fliegen auszeichnen. Weiterhin sollte eine solche Formulierung in allen Klimazonen eine ausreichende Lagerungsstabilität
15 aufweisen, üblicherweise mindestens drei Jahre z.B. in den herkömmlichen Spot-on-Tuben.

WO 02/087338 beschreibt die Bereitstellung einer haut- und umweltverträglichen, anwenderfreundlichen, gegen parasitierende Insekten, insbesondere gegen Zecken und Flöhe, wirksamen Formulierung für die dermale Applikation, enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten.

20 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Mittel, die Wirkstoffe aus der Gruppe der Pyrethroide/Pyrethrine in Kombination mit Wirkstoffen, die am Arthropoden-Nicotinrezeptor agonistisch wirken, enthalten, sehr gute repellierende Eigenschaften gegenüber Arthropoden, wie z.B. Zecken, Mücken und Fliegen aufweisen, die über den repellierenden Effekt von Formulierungen, die Pyrethroid/Pyrethrin alleine enthalten, hinausgehen. Dies betrifft sowohl die
25 relativen Kontaktzeiten der Ektoparasiten mit dem behandelten Tier als auch die für das Erreichen einer 100 %igen Mortalität nach Kontakt benötigte Kontaktzeit. Dabei ist, wie aus vergleichenden in-vitro Untersuchungen hervorgeht, dieser Effekt nicht auf die Formulierung zurückzuführen.

Diese Kombinationsformulierungen des unten näher beschriebenen Typs sind also nicht nur in der Lage Parasiten, die das Tier bereits befallen haben, zu kontrollieren sondern verhindern
30 überraschenderweise auch sehr effizient den akuten Befall und damit die potentielle Übertragung von Krankheitserregern durch Arthropoden, insbesondere Zecken, Mücken und saugende Fliegen.

Die vorliegende Erfindung betrifft die

1. Verwendung eines Pyrethroids oder Pyrethrins in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten zur Repellierung von Arthropoden.
2. Verwendung gemäß Punkt 1, wobei das Pyrethroid ausgewählt wird aus der Gruppe:
 - I. Typ-I Pyrethroide
 - II. Typ-II Pyrethroide
 - III. Nicht-Ester-Pyrethroide
 - IV. Natürlichen Pyrethrine
3. Verwendung gemäß Punkt 1, wobei der nicotinische Agonist ausgewählt wird aus der Gruppe:
 - V. Neonicotinoide
 - VI. Nithiazin
 - VII. Spinosyne
4. Verwendung gemäß Punkt 1 zur Repellierung von Zecken, Flöhen, Mücken und/oder Fliegen an warmblütigen Tieren.
5. Verfahren zur Repellierung von Arthropoden von warmblütigen Tieren, bei dem man ein Pyrethroid oder Pyrethrin in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten topisch auf den Warmblüter appliziert.
6. Verfahren zum Fernhalten von Arthropoden von Orten und Materialien, an denen sie unerwünscht sind, bei dem man ein Pyrethroid oder Pyrethrin in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten auf den Ort oder das Material, von dem die Arthropoden ferngehalten werden sollen, aufbringt.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind vorzugsweise flüssig und eignen sich für die dermale Applikation, insbesondere als sogenannte Pour-on- oder Spot-on-Formulierungen. Andere Applikationsformen sind denkbar (s.u.).

Sie enthalten das Pyrethroid oder Pyrethrin üblicherweise in folgenden Mengen:

- I. Typ-I Pyrethroide wie z.B. Permethrin: 15 - 75 Gew.-%, bevorzugt 33 - 55 Gew.-%
- II. Typ-II Pyrethroide wie z.B. Cypermethrin: 1 - 20 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.-%.
- III. Nicht-Ester-Pyrethroide wie z.B. Etofenprox, Silafluofen: 15 - 75 Gew.-%, bevorzugt 40 - 60 Gew.-%.
- 5 IV. Natürliche Pyrethrine wie z.B. Pyrethrin I, Jasmolin I, Cinnerin I, Pyrethrin II, Jasmolin II, Cinnerin II: 25 - 75 Gew.-%, bevorzugt 30 - 50 Gew.-%.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Mittel enthalten einen Wirkstoff aus der Klasse der nicotinischen Agonisten V-VII in folgenden Mengen:

- 10 V. Neonicotinoide mit 1 - 25 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.-%. Beispielfhaft seien hier genannt: Imidacloprid, Thiacloprid, Clothianidin, Nitenpyram, Dinotefuran, Thiamethoxam
- VI. Nithiazin mit 20 - 40 Gew.-%, bevorzugt 25 - 35 Gew.-%.
- VII. Spinosyne mit 1 - 25 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.-%. Beispielfhaft seien hier genannt: Spinosad, Butyl-Spinosad.
- 15 Weiterhin enthalten die erfindungsgemäß verwendbaren Mittel in der Regel übliche Lösung- und Spreitmittel sowie ggf. übliche Hilfsstoffe.

Die Angaben in Gewichtsprozent beziehen sich auf das Gesamtgewicht.

- Die Einteilung der Pyrethroide/Pyrethrine in Typ-I Pyrethroide, Typ-II Pyrethroide, Nicht-Ester-Pyrethroide und natürliche Pyrethrine ist näher erläutert in Encyclopedic Reference of Parasitology
20 2nd ed., Disease, Treatment, Therapy, (H. Mehlhorn ed.), 2001, Seiten 91-96, worauf ausdrücklich Bezug genommen wird.

Typ-I Pyrethroide sind z.B. Allethrin, Bioallethrin, Permethrin, Phenothrin, Resmethrin, Tetramethrin.

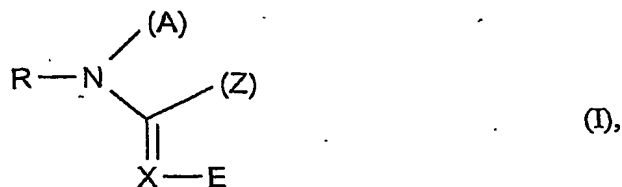
- Type-II Pyrethroide sind z.B. alpha-Cypermethrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cypermethrin,
25 Deltamethrin, Fenvalerate, Flucythrinate, Flumethrin, tau-Fluvalinate.

Nicht-Ester-Pyrethroide sind z.B. Etofenprox, Silafluofen.

Natürliche Pyrethrine sind z.B. Pyrethrin I, Pyrethrin II, Cinerin I, Cinerin II, Jasmolin I, Jasmolin II

Als Agonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten werden vorzugsweise die Neonicotinoide genannt.

Unter Neonicotinoiden sollen insbesondere Verbindungen der Formel (I) verstanden werden:



5 in welcher

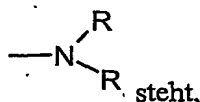
R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste der Gruppe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Heterocyclalkyl steht;

A für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Aryl steht oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest Z verknüpft ist;

10 E für einen elektronenziehenden Rest steht;

X für die Reste $-\text{CH}=\text{}$ oder $=\text{N}-$ steht, wobei der Rest $-\text{CH}=\text{}$ anstelle eines H-Atoms mit dem Rest Z verknüpft sein kann;

Z für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Alkyl, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{S}-\text{R}$,



15 wobei

R für gleiche oder verschiedene Reste steht und die oben angegebene Bedeutung hat,

oder Z für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest A oder dem Rest X verknüpft ist.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Reste folgende Bedeutung haben:

R steht für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclalkyl.

Als Acylreste seien genannt Formyl, (C₁₋₈-Alkyl)-carbonyl, (C₆₋₁₀-Aryl)-carbonyl, (C₁₋₈-Alkyl)-sulfonyl, (C₆₋₁₀-Aryl)-sulfonyl, (C₁₋₈-Alkyl)-(C₆₋₁₀-Aryl)-phosphoryl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Alkyl seien genannt C₁₋₁₀-Alkyl, insbesondere C₁₋₄-Alkyl, im einzelnen Methyl, Ethyl, i-Propyl, sec.- oder t.-Butyl, die ihrerseits substituiert sein können.

Aryl ist insbesondere C₆₋₁₀-Aryl, als Beispiele seien genannt Phenyl, Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Aralkyl ist insbesondere (C₆₋₁₀-Aryl)-(C₁₋₄-Alkyl), als Beispiele seien genannt Phenylmethyl, Phenethyl.

Als Heteroaryl seien genannt Heteroaryl mit bis zu 10 Ringatomen und N, O, S insbesondere N als Heteroatomen. Im einzelnen seien genannt Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzthiazolyl.

Heteroarylalkyl ist insbesondere Heteroaryl-(C₁₋₄-Alkyl), wobei Heteroaryl wie vorstehend definiert ist. Als Beispiele seien genannt Heteroarylmethyl, Heteroarylethyl mit bis zu 6 Ringatomen und N, O, S, insbesondere N als Heteroatomen.

Heterocyclyl ist insbesondere ein ungesättigter aber nicht aromatischer oder gesättigter Heterocyclus mit bis zu 6 Ringatomen, enthaltend bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus N, O, S, zum Beispiel Tetrahydrofuryl.

Heterocyclylalkyl ist insbesondere Heterocyclyl-C₁₋₂-Alkyl, z. B.: Tetrahydrofuranylmethyl und Tetrahydrofuranylethyl.

Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano;

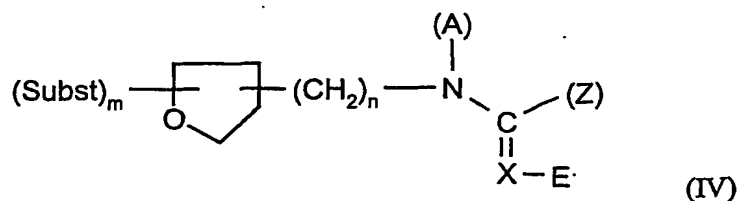
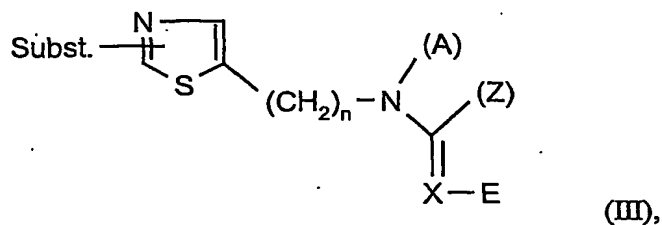
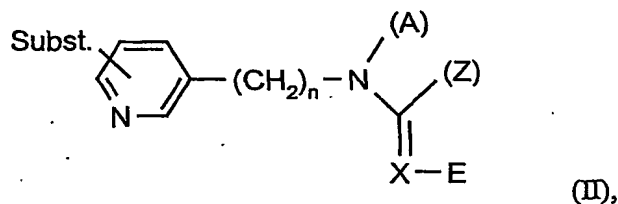
- Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Sulfo (-SO₃H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl sowie Heteroaryl-amino und Heteroaryl-alkylamino wie Chlorpyridylamino und Chlorpyridylmethylamino.
- 5
- 10 A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, die bevorzugt die bei R angegebenen Bedeutungen haben. A steht ferner für eine bifunktionelle Gruppe. Genannt sei gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1-4, insbesondere 1-2 C-Atomen, wobei als Substituenten die weiter oben aufgezählten Substituenten genannt seien und wobei die Alkylgruppen durch Heteroatome aus der Reihe N, O, S unterbrochen sein können.
- 15 A und Z können gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.
- 20
- Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Hexahydro-1,3,5-triazin, Morpholin und Oxadiazin genannt, die gegebenenfalls bevorzugt durch Methyl substituiert sein können.
- 25
- E steht für einen elektronenziehenden Rest, wobei insbesondere NO₂, CN, Halogenalkylcarbonyl wie Halogen-C₁₋₄-alkylcarbonyl mit 1 bis 9 Halogenatomen, insbesondere COCF₃, sowie C₁₋₄-Alkylsulfonyl und Halogen-C₁₋₄-alkylsulfonyl mit 1 bis 9 Halogenatomen, insbesondere SO₂CF₃, genannt seien.
- 30 X steht für -CH= oder -N=
- Z steht für gegebenenfalls substituierte Reste Alkyl, -OR, -SR, -NRR, wobei R und die Substituenten bevorzugt die oben angegebene Bedeutung haben.

Z kann außer dem obengenannten Ring gemeinsam mit dem Atom, an welches es gebunden ist und dem Rest $\begin{array}{c} | \\ =\text{C}- \end{array}$

an der Stelle von X einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei die Alkyl oder N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Morpholin und N-Methylpiperazin genannt.

Als ganz besonders bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen seien Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III) und (IV) genannt:



in welchen

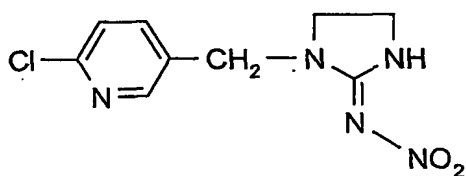
n für 1 oder 2 steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

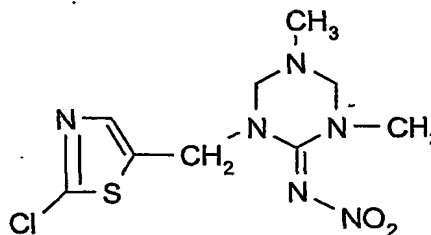
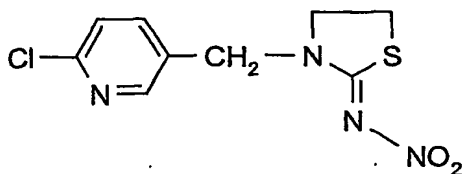
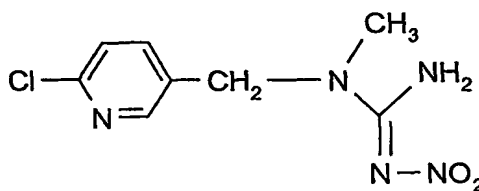
Subst. für einen der oben aufgeführten Substituenten, insbesondere für Halogen, ganz besonders für Chlor, steht,

5 A, Z, X und E die oben angegebenen Bedeutungen haben.

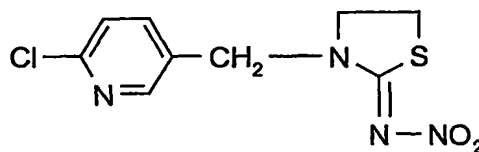
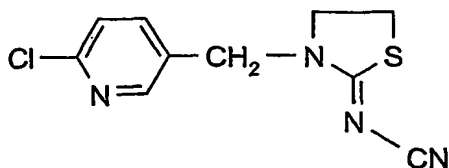
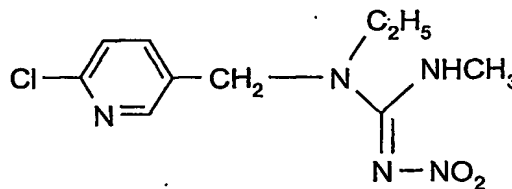
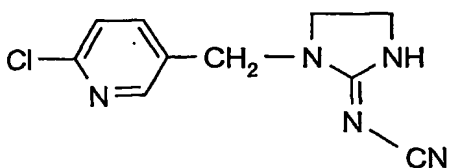
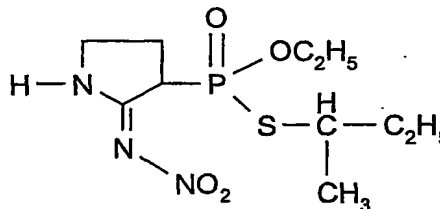
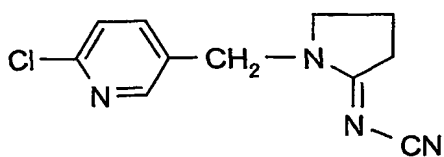
Im einzelnen seien folgende Verbindungen genannt:

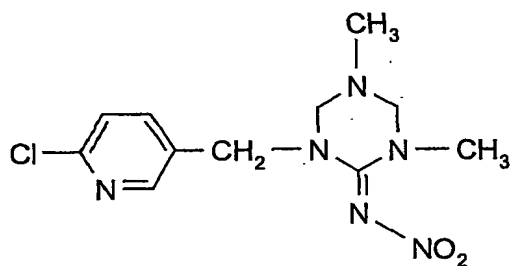
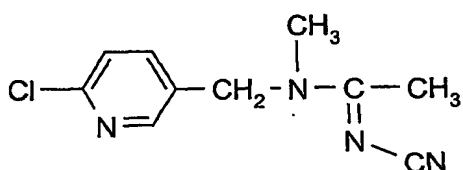
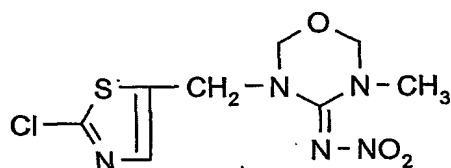
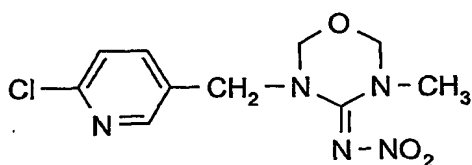
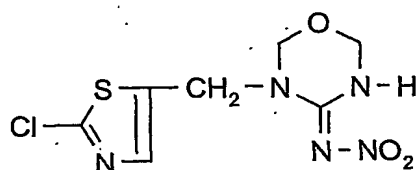
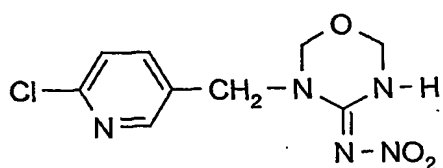
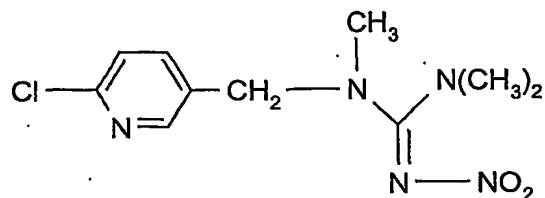
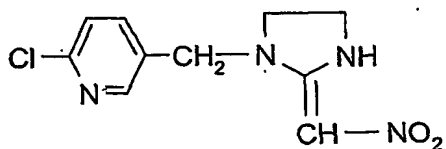
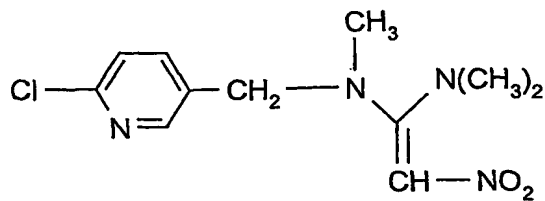
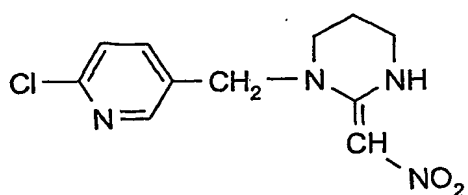


Imidacloprid

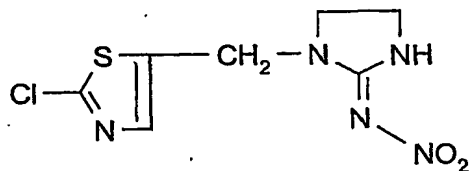
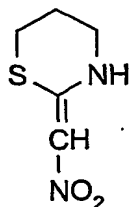
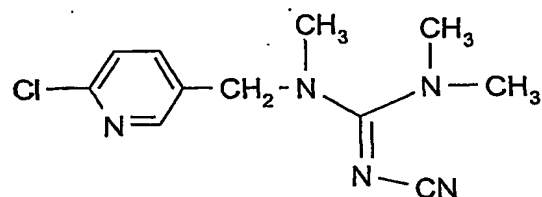
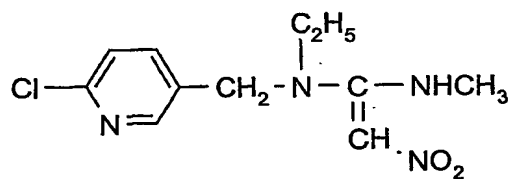


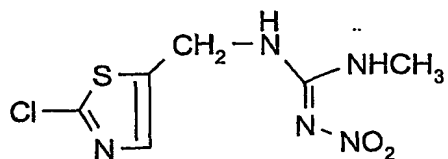
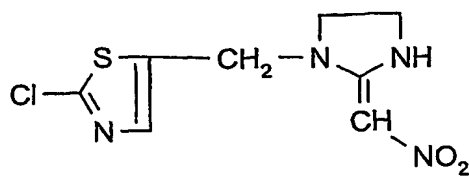
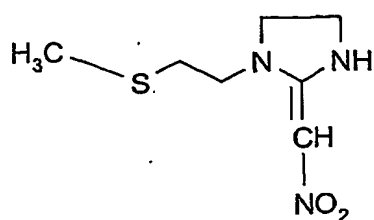
AKD 1022



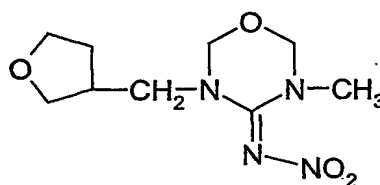
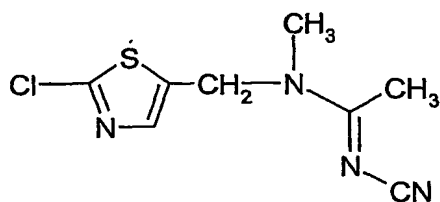
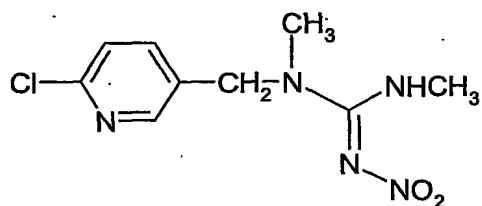
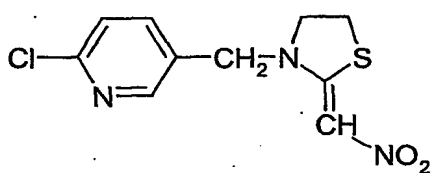
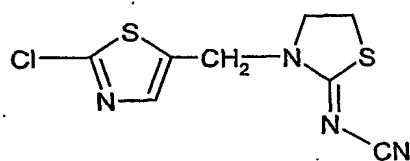
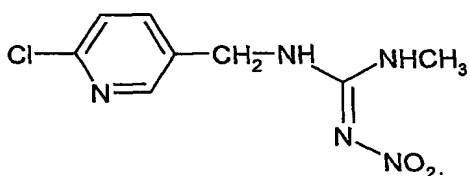
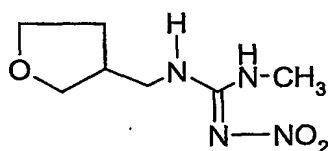


5

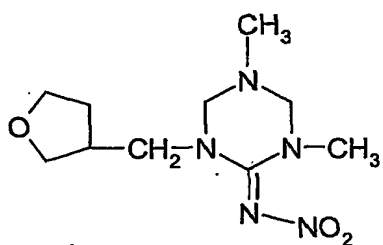




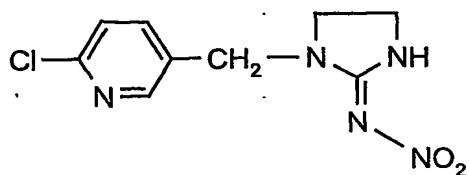
Ti435



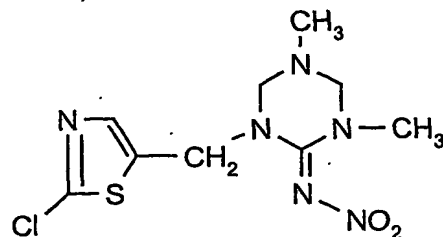
5



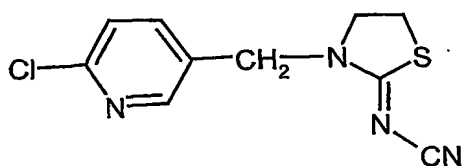
Im einzelnen seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen genannt:



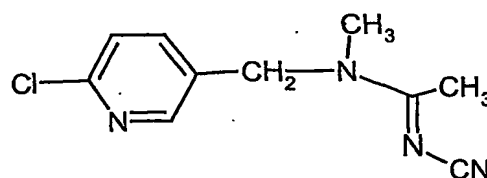
Imidacloprid



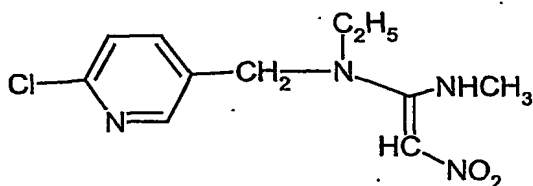
AKD 1022



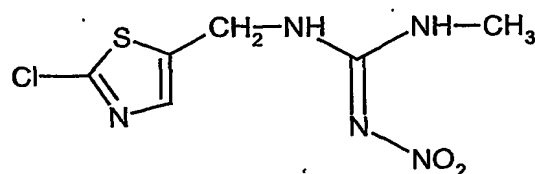
Thiacloprid



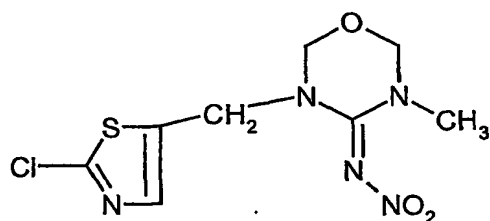
Acetamiprid



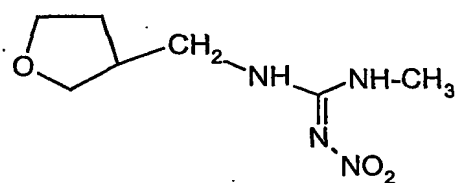
Nitenpyram



Clothianidin



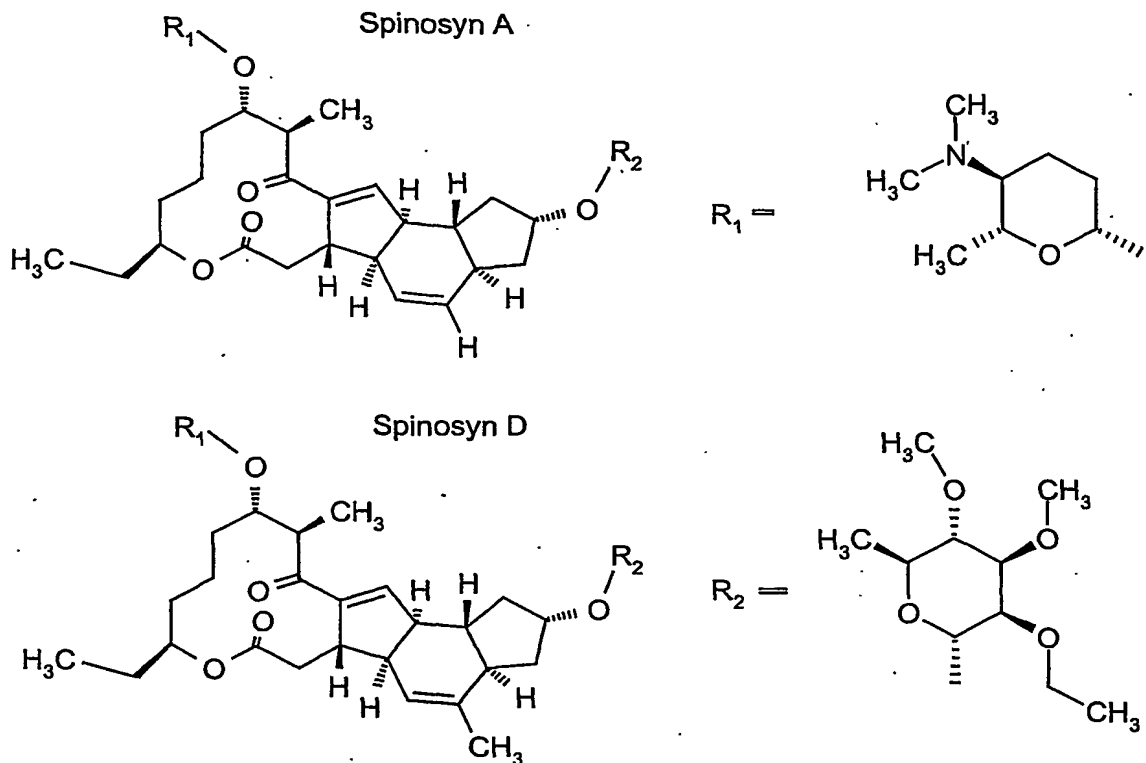
Thiamethoxam (Diaclofen)



Dinotefuran

5 Neben nicotinischen Agonisten aus der Gruppe der Neonicotinoide können erfindungsgemäß auch
10 andere nicotinische Agonisten eingesetzt werden.

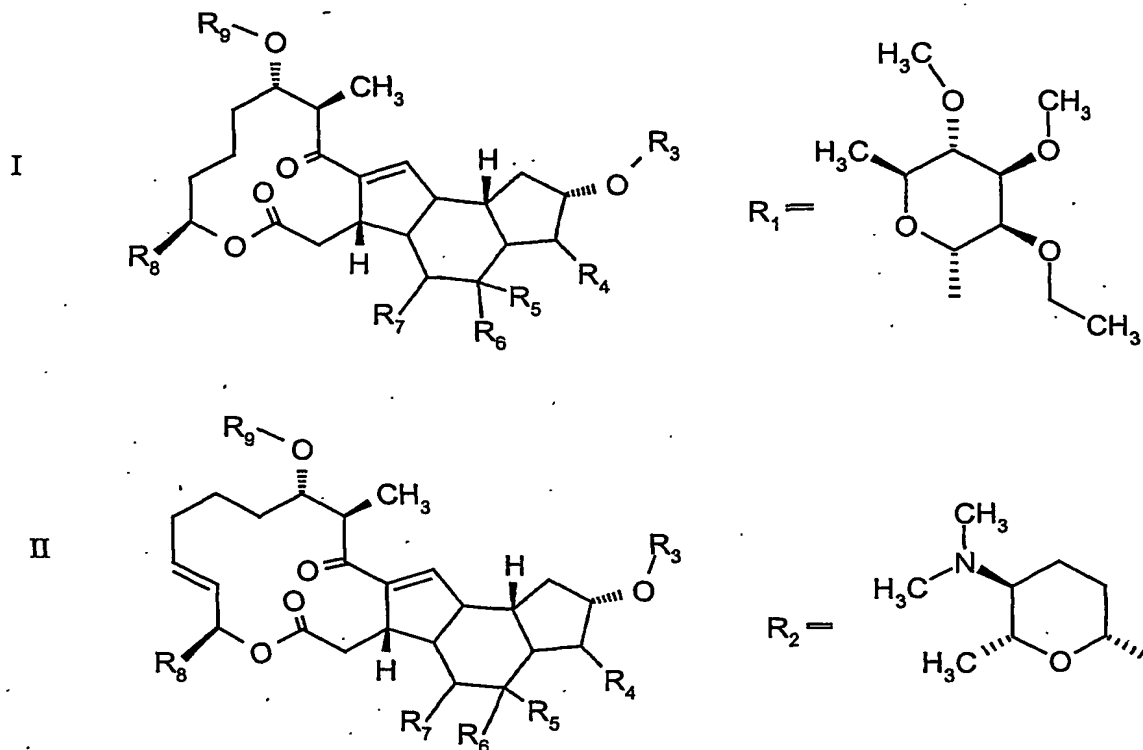
Beispielhaft seien hier genannt Verbindungen aus der Gruppe der Spinosyne, insbesondere Spinosyn A und D



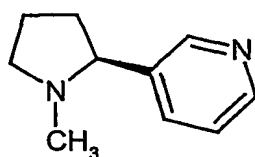
wie beschrieben in Boeck et al. in EP 375316 A1 and Deamicis et al. in WO 97/00265 A1, auf die genannten Dokumente wird ausdrücklich Bezug genommen.

Ebenfalls als Spinosyne werden hier verstanden synthetische und semi-synthetische Derivate der natürlichen Spinosyne bzw. Derivate die aus gentechnisch modifizierten Stämmen von z.B. *Saccharopolyspora* Spezies gewonnen werden, wie beschrieben in WO 02/77004 und WO 02/77005, auf die genannten Dokumente wird ausdrücklich Bezug genommen.

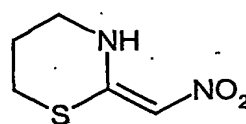
Beispielhaft genannt seien Verbindungen der Formeln I und II wobei R³ ein Glykosid (R³ = R¹) ist, R⁴ ist H, OH oder Alkoxy (üblicherweise mit 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen); R⁵ ist H, Methyl, R⁶ und R⁷ sind H oder zur Doppelbindung oder zu einer Epoxygruppe kombiniert, R⁸ in Formel I ist trans-1-butenyl, 1,3-butadienyl, Butyl, 3-hydroxy-butenyl, Propyl, 1-propenyl, 1,2-epoxy-1-butyl, 3-oxo-1-butenyl, CH₃CH(OCH₃)CH=CH-, CH₃CH=CHCH(CH₂CO₂CH₃)-, oder CH₃CH=CHCH[CH₂CON(CH₃)₂]-; R⁹ ist H oder Glykosid (R⁹ = R²).



Andere am nicotinischen Rezeptor als Agonisten wirksame Verbindungen, die ebenfalls erfolgreich mit Verbindungen der Gruppe 1 kombiniert werden können, sind beispielsweise Nicotin oder Nithiazin



Nicotin



Nithiazin

5

Der repellierende Effekt sowie auch die Kurz-Kontakt-Mortalität der erfindungsgemäß verwendeten Kombination von Wirkstoffen aus der Gruppe der nicotinischen Agonisten in Kombination mit Wirkstoffen der Gruppe der Pyrethroide/Pyrethrine ist überraschenderweise besser als von den Wirkungen der Einzelkomponenten zu erwarten war. Durch Anwendung dieser Mittel können daher die Aufwandsmengen an Wirkstoff reduziert sowie die Langzeitwirkung erhöht werden. Ihre Anwendung bringt demzufolge ökonomische und ökologische Vorteile.

10

Die erfindungsgemäß verwendeten Kombinationen eignen sich hervorragend für den Einsatz bei der Parasitenabwehr und zur Verhinderung der Übertragung von Krankheitserregern, die von solchen Parasiten übertragen werden. Die Parasiten können direkt am Menschen oder Tier oder in

der Umgebung abgewehrt werden. Weiterhin kann die genannte Wirkstoffkombination auch im Materialschutz eingesetzt werden, und zwar zum Fernhalten von Arthropoden von Orten und Materialien an denen sie unerwünscht sind.

Als Parasiten seien genannt:

- 5 Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;

aus der Ordnung der Mallophaga z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalinae spp., Bovicola spp.;

- aus der Ordnung der Diptera z.B. Aedes spp., Culex spp., Simulium spp., Phlebotomus spp.,
10 Lutzomyia spp., Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp.,
Haematobosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp.,
Calliphora spp., Auchmeromyia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp.,
Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp.,
Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinoestrus spp., Melophagus spp., Hippobosca spp..

- 15 Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp.

Aus der Ordnung der Metastigmata z.B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

- 20 aus der Ordnung der Mesostigmata z.B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp..

Aus der Ordnung der Prostigmata z.B. Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

- aus der Ordnung der Astigmata z.B. Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp.,
25 Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp.,
Cytodites spp., Laminosioptes spp..

Erfindungsgemäß werden die Mittel zur Repellierung von Arthropoden, vorzugsweise von Zecken, Flöhen, Mücken und Fliegen bei Tieren, insbesondere bei warmblütigen Tieren eingesetzt. Auch der Einsatz am Menschen ist möglich.

Tiere sind z.B. Zucht oder Nutztiere: Säugetiere wie Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel, wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, und Strauße.

5 Weiterhin sind dies Labor- und Versuchstiere, wie z.B. Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Besonders bevorzugt ist der Einsatz bei Hobbytieren, wie z.B. bei Hunden und Katzen.

Da die behandelten Tiere in der Regel auch eine gewisse Menge des eingesetzten Mittels in der Umgebung verteilen, z.B. durch Reibung oder mit Debris, tritt die Wirkung der erfindungsgemäßen Mittel gegebenenfalls nicht nur direkt am Tier sondern auch in entsprechendem Maße in
10 deren Umgebung ein.

Selbstverständlich können die erfindungsgemäß verwendeten Mittel neben den oben genannten Wirkstoffen noch zusätzliche geeignete Wirkstoffe enthalten.

Als Beispiele seien wachstumsheimmende Wirkstoffe und Synergisten genannt, z.B. Pyriproxyfen {2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)-ethoxy]-pyridine CAS Nr.: 95737-68-1}, Methopren [(E,E)-
15 1-methylethyl 11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate CAS Nr.: 40596-69-8] und Triflumuron {2-chloro-N-[[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]benzamide CAS Nr.: 64628-44-0}.

Denkbar ist auch der Zusatz von weiteren repellent wirkenden Stoffen, wie DEET (Diethyltoluamid), Bayrepel® (CAS-Name: 1-Piperidinecarboxylic acid, 2-(2-hydroxyethyl)-, 1-methyl-
20 propylester), 2-(Octylthio)-ethanol oder 3-(N-Acetyl-N-butylamino)propionsäureethyl.

Die Anwendung am Tier erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen in aller Regel dermal.

Da der Repellentmechanismus der Pyrethroide/Pyrethrine eine Kontaktmöglichkeit mit dem Wirkstoff erfordert, ist es empfehlenswert die Wirkstoffe auf der ganzen zu schützenden Fläche zu
25 verteilen, beispielsweise auf allen Körperteilen der behandelten Tiere. Für die Repellentwirkung ist eine Hautpenetration der Wirkstoffe dabei eher nachteilig, da die in die Haut eingedrungenen Wirkstoffe nicht mehr für die Repellentwirkung zur Verfügung stehen.

Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on).

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen oder Konzentrate zur Verabreichung nach Verdünnung zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspensionen, halbfeste Zubereitungen;

- 5 Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Aerosole und wirkstoffhaltige Formkörper.

- 10 Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, lösen.

- 15 Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

- 20 Lösungen können direkt angewendet werden. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration angewendet.

Lösungen können auf die Haut aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht werden.

- 25 Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt

worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

5 Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

10 Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, cyclische Carbonate wie Propylencarbonat, Ethylencarbonat, aromatische
15 und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, n-Alkylpyrrolidone wie n-Methylpyrrolidon, n-Butyl- oder n-Octylpyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan und Glycerin-formal.

20 Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, bzw. deren Copolymerisate mit Polyethern, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

25 Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginat, Gelatine.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der
5 anderen Phase homogenisiert.

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/ Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₈₋₁₂ oder anderen speziell
10 ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₆₋₁₈, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester
15 von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂₋₁₈, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

20 Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monoleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Poly-
25 oxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykolether-orthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kol-
5 loidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

10 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen
15 gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Titanoxid, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

20 Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat,
25 Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffe, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen.

Besonders geeignet, insbesondere für Permethrin-haltige Mittel, sind die in WO 02/087338 beschriebenen Formulierungen.

Diese enthalten: N-Methylpyrrolidon in einem Anteil von 27,5 bis 62,5 Gew.-%, bevorzugt 35 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 40 bis 45 Gew.-%.

- 5 Antioxidantien in einem Anteil von 0 - 0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,05 - 0,25 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 0,15 Gew.-%. Es kommen alle üblichen Antioxidantien in Frage, bevorzugt sind phenolische Antioxidantien wie z.B. Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- 10 Organische Säure in einem Anteil von 0 - 0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,05 - 0,25 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 0,15 Gew.-%. Zum Einsatz eignen sich alle pharmazeutisch verträglichen organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, wie z.B. Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure und Apfelsäure. Besonders bevorzugt sind die organischen Säuren Citronensäure und Apfelsäure. Ganz besonders bevorzugt ist Citronensäure. Ihre Menge kann insbesondere im Bereich 0,05 bis 0,25 breit variiert werden. Wobei die Mengen im Bereich 0,075 - 0,15 % wiederum besonders bevorzugt werden.

- 15 Co-Lösungsmittel-Mengen in einem Anteil von 2,5 - 10 Gew.-%, bevorzugt 2,5 - 7,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 3,5 - 6,0 Gew.-%.

- 20 Als Co-Lösungsmittel kommen organische Lösungsmittel mit einem Siedepunkt $>80^{\circ}\text{C}$ und einem Flammpunkt $>75^{\circ}\text{C}$ in Betracht. Bevorzugt haben die Co-Lösungsmitteln eine spreitende Wirkung. In diesem Zusammenhang sei auf höhersiedende aliphatische sowie aromatische Alkohole, aliphatische Polyether, aliphatische und/oder aromatische Ester, cyclische und/oder acyclische Carbonate hingewiesen.

Co-Lösungsmittel sind vorzugsweise aliphatische acyclische oder cyclische Ether bzw. Polyether sowie Fettsäureester insbesondere Triglyceride eingesetzt.

- 25 Beispielhaft genannt sind Ether bzw. Polyether beispielsweise aus der Reihe Diethylenglykol-monoethylther, Dipropylenglykolmonomethylether, Tetrahydrofurfurylalkohol und Tetrahydrofurfurylethoxylat, wobei die beiden letztgenannten besonders zu bevorzugen sind; Fettsäureester sowie Triglyceride, beispielsweise Isopropylmyristat, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, Miglyol 840 und Miglyol 8810 (zur Definition der Miglyole siehe beispielsweise H.P. Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Seiten 1008-1009, Bd. 2, Editio Cantor Verlag Aulendorf (1996)).
- 30

Die mit den genannten Co-Lösungsmitteln modifizierten Mittel zeichnen sich durch ihre sehr gute Haut- und Augenverträglichkeit, ausgezeichnete biologische Wirksamkeit sowie durch ihr günstiges Kältestabilitätsverhalten in den üblichen Single-dose-Applikationstuben aus.

5 Neben den oben aufgeführten Bestandteilen können die erfindungsgemäße Mittel weitere übliche, pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten. Als solche seien beispielsweise genannt: Spreitmittel und Tenside.

10 Spreitmittel sind beispielsweise spreitende Öle wie Adipinsäure-di-2-ethylhexylester, Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, cyclische und acyclische Silikonöle, wie Dimetikone und ferner deren Co- und Terpolymerisate mit Ethylenoxid, Propylenoxid und Formalin, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Als Tenside seien genannt: Nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykoether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin;

15 anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykol-etherorthosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

20 Die erfindungsgemäß verwendeten Mittel können nach üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in dem man die Wirkstoffe unter Rühren mit den weiteren Bestandteilen vermischt und eine Lösung herstellt. Diese kann gegebenenfalls filtriert werden. Zur Abfüllung eignen sich beispielsweise Kunststofftuben.

Die bevorzugten Applikationsvolumina für die in WO 02/087338 beschriebenen Formulierungen liegen bei 0,075-0,25 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Tieres], vorzugsweise 0,1-0,15 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Tieres].

25 Sie eignen sich hervorragend zum Abfüllen und Ausbieten in lagerungskritischen Behältern, wie z.B. der "Single dose Polypropylenkunststofftuben" der Wandstärke von 300-500 μ m und des Abfüllvolumens 1,0 bis 4,0 ml.

Die Mittel sind weiterhin ausgezeichnet hautverträglich, weisen eine geringe Toxizität auf und sind aufgrund ihrer biologischen Abbaubarkeit umweltverträglich.

Beispiele**Beispiel 1**

Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

5 10 g Imidacloprid (1-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinimin) der Fa. Bayer AG

44,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

10

Beispiel 2

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Imidacloprid

15 40,8 g N-Methylpyrrolidon

4,0 g Wasser

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

20 **Beispiel 3**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

44,8 g N-Methylpyrrolidon

25 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

Beispiel 4

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

30 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Diacloden (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG

44,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

35

Beispiel 5

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences
- 5 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 6

- 10 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 20 g Nithiazin Fa. Shell AG
- 34,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 15 0,1 g BHT

Beispiel 7

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 20 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
- 39,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol
- 25

Beispiel 8

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG
- 30 39,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 9

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences
- 5 39,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 10

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 20 g Nithiazin Fa. Shell AG
- 29,8 g N-Methylpyrrolidon
- 15 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 11

20 Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 10 g Imidacloprid
- 79,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 25 0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 12

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 30 10 g Imidacloprid
- 75,8 g N-Methylpyrrolidon
- 4,0 g Wasser
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 13

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
- 5 79,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 14

10 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG
- 79,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 15 0,1 g BHT

Beispiel 15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 20 10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences
- 79,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 16

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 20 g Nithiazin Fa. Shell AG
- 69,8 g N-Methylpyrrolidon
- 30 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 17

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
- 5 74,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

Beispiel 18

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 10 g Diaclogen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG
- 74,8 g N-Methylpyrrolidon
- 15 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 19

20 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 10 g α -Cypermethrin
- 10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences
- 74,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 25 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 20

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 30 10 g α -Cypermethrin
- 20 g Nithiazin Fa. Shell AG
- 64,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 35 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 21

Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 5 10 g Imidacloprid
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 22

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 10 g Imidacloprid
- 40,8 g N-Methylpyrrolidon
- 15 4,0 g Wasser
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 23

20 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 25 0,1 g BHT

Beispiel 24

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 30 10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 25

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences
- 5 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 26

10 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 20 g Nithiazin Fa. Shell AG
- 34,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 15 0,1 g BHT

Beispiel 27

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 20 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
- 39,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

25

Beispiel 28

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 10 g Diacloden (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG
- 30 39,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 29

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences
- 5 39,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 30

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Etofenprox
- 20 g Nithiazin Fa. Shell AG
- 29,8 g N-Methylpyrrolidon
- 15 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT
- 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 31

20 Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

- 45 g Pyrethrum Extrakt
- 10 g Imidacloprid
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 25 0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 32

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Pyrethrum Extrakt
- 30 10 g Imidacloprid
- 40,8 g N-Methylpyrrolidon
- 4,0 g Wasser
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 33

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Pyrethrum Extrakt
- 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
- 5 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 34

- 10 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Pyrethrum Extrakt
- 10 g Diaclogen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 15 0,1 g BHT

Beispiel 35

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Pyrethrum Extrakt
- 20 10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosciences
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

25 **Beispiel 36**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Pyrethrum Extrakt
- 20 g Nithiazin Fa. Shell AG
- 34,8 g N-Methylpyrrolidon
- 30 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 37

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 35 45 g Pyrethrum Extrakt
- 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

39,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
0,1 g BHT
5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

5

Beispiel 38

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt
10 g Diacloten (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG

10 39,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
0,1 g BHT
5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

15 **Beispiel 39**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt
10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosciences

39,8 g N-Methylpyrrolidon
20 0,1 g Citronensäure
0,1 g BHT
5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 40

25 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt
20 g Nithiazin Fa. Shell AG

29,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
30 0,1 g BHT
5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

A. Repellierung von Zecken im Moving-Object Biotest. Vergleich mit Stand der Technik**Methode**

Moving-Object-Bioassay nach Dautel et al. (1999)

Kurzbeschreibung: Einzelne Zecken nähern sich einer erwärmten langsam rotierenden vertikalen
5 Trommel auf einem horizontal stehenden Glasstab. Die Zecken werden von der Wärme der Trommel angelockt und wechseln auf eine Anheftungsstelle auf der rotierenden Trommel über. Wenn auf diese Anheftungsstelle ein Repellent aufgetragen wird, kann der Repellenteffekt entweder i) an einer abnehmenden Zahl von auf die Trommel zustrebenden Zecken, oder ii) durch eine reduzierte Zahl von Zecken, die auf die Anheftungsstelle wechseln oder iii) durch eine
10 steigende Zahl von Zecken, die sich vorzeitig von der Anheftungsstelle wieder fallen lassen, gemessen. Als Vergleich dient eine Trommel mit einer unbehandelten Kontrolle. Es können sowohl Kontakt- als auch Distanz-Repellenzien gemessen werden.

Testbedingungen:

Jeder Testwert wird mit 30 Zecken durchgeführt. Alle Zecken werden einzeln nacheinander in der
15 gleichen Apparatur geprüft. Zu jeder Testreihe wird Kontrolltest mit reinem Lösungsmittel ohne Repellent durchgeführt, um die Grundaktivität der Zecken zu prüfen. Als Grenzaktivität für die Durchführung eines Tests wird das Wechseln von mindestens 70% der Zecken auf die Trommel gewertet. Für jedes Testprodukt wird eine eigene Testtrommel verwendet. Nach jeder Testreihe werden alle verwendeten Geräte sorgfältig gereinigt.

20 Für die Prüfung von *Ixodes ricinus* und *Rhipicephalus sanguineus* Zecken wurden folgende Bedingungen eingestellt.

***I. ricinus*:**

Eine Standardtrommel und Anheftungsfläche wurde verwendet (Dautel et al. (1999)). Die Anheftungsfläche lag 1-3 mm oberhalb der Trommeloberfläche. Der Abstand zwischen dem
25 Glasstab von 2 mm Durchmesser und der Anheftungsfläche betrug zwischen 1 und maximal 1,5 mm.

Die Rotationszeit der Trommel betrug zwischen 3,9 und 4,1 s / Umdrehung entsprechend 7,66 – 8,05 cm/s relativ zur Zecke. Die Oberflächentemperatur an der Anheftungsfläche betrug zwischen 34,6 und 35,5°C. Raumtemperatur und Umgebungsfeuchte lagen zwischen 19,1 – 22,3 °C bzw.
30 43,4 – 78,1 % r.h.

R. sanguineus:

Adulte R. sanguineus haben eine höhere Laufgeschwindigkeit als I. ricinus Nymphen. Daher muss die Anheftungsfläche auf der Trommel derart vergrößert werden, dass eine Kontaktzeit von mindestens 10 sec auch für schnell laufende Exemplare garantiert werden kann. Es dient hier
5 somit die gesamte Trommel als Anheftungsstelle. Aufgrund der geringen Anheftung der Zecken auf Filterpapier wurde die Trommel mit Moltontuch bespannt. Der Abstand zwischen Molton und Glasstab (4 mm Durchmesser) betrug 1-3 mm womit die Zecken zu jeder Zeit in der Lage waren, vom Glasstab auf die Trommel überzuwechseln.

Die Rotationszeit der Trommel betrug zwischen 5,6 und 6,0 s / Umdrehung entsprechend 5,23 –
10 5,61 cm/s relativ zur Zecke. Die Oberflächentemperatur an der Anheftungsfläche betrug zwischen 35 und 36°C. Raumtemperatur und Umgebungsfeuchte lagen zwischen 19,4 – 23,5 °C bzw. 59,1 – 79,5 % r.h.

Testsubstanzapplikation

Aceton wurde als Lösungsmittel und für die Verdünnungen bei allen Versuchen verwendet. Die
15 Applikation erfolgte 1-2 Stunden vor Versuchsbeginn, um ausreichend Zeit zum Verdunsten des Lösungsmittels zu lassen.

Die Wirkstoffe wurden auf die Filterpapiere mit einer Wegwerfpipette aufgetragen. Eine gleichmäßige Verteilung auf der größeren Oberfläche des Moltontuches wurde mit Hilfe einer Sprühhapparat unter Stickstoffdruck erzielt. Das genaue applizierte Volumen wurde hier durch
20 Rückwiegen ermittelt.

MO-Bioassay

Es wurden nur solche Zecken im Test eingesetzt, die aktiv in einem Glasröhrchen zum oberen Rand kletterten und zügig auf einen Dachshaarpinsel (0 oder 1) wechselten der zum Übertragen der Zecken verwendet wurde. Diese Zecken wurden mit dem Kopf zur Trommel auf den Glasstab
25 gesetzt in einem Abstand von 1,5 cm (I. ricinus) oder 2.5-4 cm (R. sanguineus) zur Spitze des Glasstabs. Die Versuchszeit startete sobald eine Zecke die 1 cm (I. ricinus) bzw. die 2 cm (R. sanguineus) Markierung auf dem Glasstab überquert hatte. Zecken, die vom Pinsel fielen oder sich vor der Markierung vom Glasstab fallen ließen wurden nicht gewertet.

Folgende Zeitabschnitte wurden mittels Stoppuhr festgehalten:

- Zeit vom Überqueren der Marke bis zum Erreichen des Endes des Glasstabes
- Zeit vom Erreichen der Spitze des Glasstabes bis zum Übertritt auf die Trommel
- Zeit, die die Zecke auf dem Filter oder auf dem Moltontuch bleibt bis sie sich fallen lässt
5 oder die behandelte Fläche verlässt.

Für jeden dieser Zeitabschnitte waren maximal 120 sec. vorgesehen. Nach 2 Minuten wurde die Zecke entfernt und der Zeitraum als 120 sec. gewertet.

Eine Gesamtrepellentwirkung relativ zur Kontrolle wurde berechnet, indem alle Zecken zusammengerechnet wurden, die nicht Richtung Trommel gingen, die nicht auf die Trommel
10 wechselten und die sich von der Anheftungsfläche fallen ließen. Alle diese Zecken wurden als repellierte gewertet. Die Repellentwirkung wird wie folgt berechnet:

$$R = 100 - \text{pt/pc} * 100,$$

wobei R die Repellentwirkung, pt der Prozentsatz der nicht repellierte Zecken und pc der Prozentsatz der nicht repellierte Kontrollzecken ist.

15 Ergebnisse aus Repellentversuchen mit *Rhipicephalus sanguineus* Zecken – Vergleich mit dem Stand der Technik (Exspot®, Fa. Schering-Plough)

Tabelle 1a: *R. sanguineus*: Aufenthaltszeit [s] auf der behandelten Trommeloberfläche.

| Formulierung (Dosierung) | n | Mittel | SD | 95 % Conf. |
|---|----|--------|------|--------------|
| Kontrolle | 25 | 83,8 | 39,7 | 67,4 – 100,2 |
| Beispiel 1 (17/83 µg/cm ² *) | 18 | 5,5 | 3,9 | 3,6 – 7,5 |
| Exspot® (83,3 µg/cm ²) | 20 | 21,9 | 30,3 | 7,7 – 36,0 |

*) Der erste Wert bezieht sich auf die Imidacloprid-Menge, der zweite auf die Permethrin-Menge

Die Formulierung aus Beispiel 1 zeigt überraschenderweise eine deutlich stärkere Repellent-
20 wirkung als der Standard (Exspot® enthält Permethrin als einzigen Wirkstoff). Zecken die auf die Trommel übergehen fallen bei Beispiel 1 signifikant schneller wieder ab als beim Standard. Die

Repellentwirkung des Standards wird im vorliegenden Beispiel im Mittel um einen Faktor 4 verstärkt.

Tabelle 1b: *R. sanguineus*: Zeitdauer [s] zum Übertritt von der Glasstabspitze auf die Trommel.

| Formulierung (Dosierung) | n | Mittel | SD | 95 % Conf. |
|---|----|--------|------|------------|
| Kontrolle | 30 | 3,5 | 6,2 | 1,2 – 5,8 |
| Beispiel 1 (17/83 µg/cm ² *) | 30 | 7,9 | 22,1 | 0,3 – 16,2 |
| Exspot® (83,3 µg/cm ²) | 27 | 2,8 | 6,9 | 0,0 – 5,5 |

5 *) Der erste Wert bezieht sich auf die Imidacloprid-Menge, der zweite auf die Permethrin-Menge

Ein weiteres Zeichen für die verbesserte Repellentwirkung ist das verzögerte Übertreten vom Glasstab auf die Trommel. Auch hier zeigen Zecken bei Beispiel 1 gegenüber dem Standard ein im Mittel um den Faktor 3 verlängertes Zeitintervall. Der Standard liegt hierbei im Bereich einer Kontrolle.

10 **Tabelle 2: *R. sanguineus*: MO-Biotest-Bewertung: Erfindungsgemäße Formulierung und Stand der Technik (Exspot®, Fa. Schering-Plough) gegen Kontrolle**

| | Kontrolle | Beispiel 1 | Kontrolle | Exspot® |
|---------------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|------------------------|
| Dosis | | 16,6/83,1 µg/cm ² | | 8,3 µg/cm ² |
| Nicht repellierte Zecken | 27 | 0 | 25 | 3 |
| Repellierte Zecken | 3 | 30 | 5 | 27 |
| % nicht repelliert | 90,0 | 0,0 | 83,3 | 10 |
| Repellentwirkung [% der Kontrolle] | | 100,0 | | 88,0 |

Gegenüber der jeweiligen Kontrolle zeigt die erfindungsgemäße Formulierung aus Beispiel 1 eine 100 %ige Repellentwirkung im relevanten Dosisbereich für eine topikal gleichmäßig verteilte Formulierung nach spot-on Anwendung. Das bekannte Handelsprodukt ist unter den gleichen Bedingungen überraschenderweise nicht in der Lage alle Zecken zu repellieren.

Ergebnisse aus Repellentversuchen mit *Ixodes ricinus* Zecken –

Vergleich mit dem Stand der Technik (Exspot®, Fa. Schering-Plough)

Tabelle 3: *I. ricinus*: MO-Biotest-Bewertung: Erfindungsgemäße Formulierung und Stand der Technik (Exspot®, Fa. Schering-Plough) gegen Kontrollen

| Formulierung/Dosierung | Kontrolle | Beispiel 1 (erfindungsgemäß) | | | | Kontrolle |
|--------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| Verhaltensparameter | | 1,9/9,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 5/25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 19/93 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 190/930 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | |
| Nicht repellierte Zecken | 28 | 20,5 | 17 | 18 | 15 | 27 |
| Repellierte Zecken | 2 | 9,5 | 13 | 12 | 15 | 3 |
| % nicht repelliert | 93,3 | 6,3 | 56,7 | 60,0 | 50,0 | 90,0 |
| Repellentwirkung [%] | | 25,3 | 39,3 | 33,3 | 44,4 | |

| Formulierung/Dosierung | Kontrolle | Exspot® | | | | Kontrolle |
|--------------------------|-----------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Verhaltensparameter | | 9,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 93 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 930 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | |
| Nicht repellierte Zecken | 26 | 24 | 22 | 18 | 15 | 28 |
| Repellierte Zecken | 4 | 6 | 8 | 12 | 15 | 2 |
| % nicht repelliert | 86,7 | 80,0 | 73,3 | 60,0 | 50,0 | 93,3 |
| Repellentwirkung [%] | | 7,7 | 21,4 | 30,8 | 42,3 | |

Auch bei *Ixodes*, einer Zecke, die durch Exspot® nicht gut repelliert wird, zeigt das erfindungsgemäße Beispiel überraschenderweise eine deutlich verbesserte Repellentwirkung.

Insbesondere bei geringen Dosierungen, wie sie zu Beginn einer Behandlung an von der Auftragsstelle des Spot-ons weiter entfernten Körperoberflächen sowie am Ende der Wirkdauer

auf dem gesamten Tier zu erwarten sind zeigt das erfindungsgemäße Beispiel Repellenz im gleichen Bereich wie in den höheren Dosierungen, während die Kurve der Repellentwirkung beim Stand der Technik bereits um das 6-fache abgenommen hat.

- 5 Erfindungsgemäße Formulierungen zeigen bei gleicher Aufwandmenge somit in den wichtigen Parametern Übertrittswahrscheinlichkeit auf die Oberfläche, Aufenthaltsdauer auf der Oberfläche sowie bei der Wirksamkeit bei geringeren Dosierungen eine deutlich verbesserte Repellentwirkung gegen Zecken gegenüber dem Stand der Technik.

B. Mortalität von Zecken im Moving-Object Biotest.

Methode

- 10 Bestimmung der Endmortalität nach Kurzzeitkontakt im Moving-Object-Biotest

- Kurzbeschreibung: Nach Exposition wurden die Zecken einzeln in Eppendorfgläser mit gelochtem Deckel überführt und bei 90 % r.h. und 20°C aufbewahrt. Nach 24 Stunden und nach 7 Tagen wurden die Zecken mittels Binokular untersucht. Zecken, die zur koordinierten Bewegung in der Lage waren, wurden als lebendig gewertet. Zecken, die nur kleine Bewegungen mit den Tarsen oder Mundwerkzeugen machten oder unfähig zum Laufen waren, wurden als moribund gewertet. Zecken, die nach CO₂-Stimulus oder Starklichtimpuls unbeweglich blieben, wurden als tot gewertet.
- 15

- Die Untersuchungen sollten zeigen, ob es einen Zusammenhang zwischen Expositionszeit (=Aufenthaltszeit auf der behandelten Trommelfläche während eines MO-Biotests) und der Mortalität bei unterschiedlichen Konzentrationen verschiedener Formulierungen im Vergleich zum Stand der Technik gibt.
- 20

Tabelle 1: *R. sanguineus*: Mortalität (d 7) und Kontaktzeiten bei verschiedenen Konzentrationen von Test Formulierungen im MO-Biotest.

| Formulierung | Dosierung (a.i.) | Mortalität | | Kontaktzeit [s] | | |
|--------------|------------------------------|------------|------|-----------------|------|-----------|
| | | n | % | Mittel | SD | 95% Conf. |
| Beispiel 1 | 16,6/83,1 µg/cm ² | 21 | 70 % | 4,2 | 4,4 | 2,2-6,2 |
| Exspot® | 83,3 µg/cm ² | 16 | 53 % | 24,7 | 33,5 | 6,9-42,6 |

Tabelle 2: *I. ricinus*: Mortalität (d 7) und Kontaktzeiten bei verschiedenen Konzentrationen von Test Formulierungen im MO-Biotest.

| Formulierung | Dosierung (a.i.) | Mortalität | | Kontaktzeit [s] | | |
|--------------|-----------------------------|------------|----|-----------------|------|-----------|
| | | n | % | Mittel | SD | 95% Conf. |
| Beispiel 1 | 19/93 µg/cm ² *) | 27 | 90 | 33,7 | 30,6 | 21,6-45,9 |
| Exspot® | 93 µg/cm ² | 26 | 87 | 41,9 | 31,1 | 29,3-54,4 |

*) Der erste Wert bezieht sich auf die Imidacloprid-Menge, der zweite auf die Permethrin-Menge

Sowohl Ixodes als auch Rhipicephalus Zecken werden zu einem höheren Prozentsatz abgetötet, nachdem sie Kontakt mit der Trommeloberfläche hatten. Die für diese höhere Mortalität benötigte mittlere Kontaktzeit war dabei bei erfindungsgemäßen Formulierungen sogar noch kürzer als beim Stand der Technik.

Somit schützen die erfindungsgemäßen Formulierungen zusätzlich dadurch, dass repellierte Zecken auch nach kurzen Kontaktzeiten von deutlich weniger als 1 Minuten bereits abgetötet werden und somit weitere Wirte nicht mehr von repellierten Zecken befallen werden können.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Pyrethroids oder Pyrethrins in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten zur Repellierung von Arthropoden.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Pyrethroid ausgewählt wird aus der Gruppe:
 - 5 I. Typ-I Pyrethroide
 - II. Typ-II Pyrethroide
 - III. Nicht-Ester-Pyrethroide
 - IV. Natürlichen Pyrethrine
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der nicotinische Agonist ausgewählt wird aus der Gruppe:
 - 10 V. Neonicotinoide
 - VI. Nithiazin
 - VII. Spinosyne
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Repellierung von Zecken, Flöhen, Mücken und/oder Fliegen an warmblütigen Tieren.
 - 15
5. Verfahren zur Repellierung von Arthropoden von warmblütigen Tieren, bei dem man ein Pyrethroid oder Pyrethrin in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten topisch auf den Warmblüter appliziert.
6. Verfahren zum Fernhalten von Arthropoden von Orten und Materialien, an denen sie unerwünscht sind, bei dem man ein Pyrethroid oder Pyrethrin in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten auf den Ort oder das Material, von dem die Arthropoden ferngehalten werden sollen, aufbringt.
 - 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/000017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N53/00 A01N55/00 A01N37/34 A01N37/38 A01N31/14
 //(A01N53/00,51:00,47:40,43:86,43:40,43:22),(A01N55/00,51:00,47:40
 43:86,43:40,43:22),(A01N37/34,51:00,47:40,43:86,43:40,43:22)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, CAB Data, BIOSIS, EMBASE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | DATABASE CROPU 'Online! XP002282238 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 2001-89046 abstract & JP 2001 139403 A (JUKA-LIFETEK) 22 May 2001 (2001-05-22) | 1-6 |
| X | DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; E.H.ZECK: "Investigations on the green vegetable bug (Nezara viridula Linn.)" XP002282239 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 28:17481 CA abstract -/- | 1,6 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2004

Date of mailing of the international search report

14/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lamers, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000017

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| | & AGR.GAZ.N.S.WALES, vol. 44, no. 594, 1992, pages 675-682, ----- | |
| X | WO 02/28186 A (MONSANTO TECHNOLOGY LLC ; ASRAR JAWED (US); KOHN FRANK C (US)) 11 April 2002 (2002-04-11) page 6, line 5 - page 9, line 7 page 9, line 32 - page 10, line 4 ----- | 1-3,6 |
| X | WO 02/30201 A (MONSANTO TECHNOLOGY LLC ; ASRAR JAWED (US); KOHN FRANK C (US)) 18 April 2002 (2002-04-18) page 6, line 6 - line 22 page 8, line 20 - line 24 ----- | 1,2,6 |
| X | WO 02/30202 A (MONSANTO TECHNOLOGY LLC ; ASRAR JAWED (US); KOHN FRANK C (US)) 18 April 2002 (2002-04-18) page 6, line 6 - line 14 page 8, line 7 - line 12 ----- | 1-3,6 |
| P,X | N.MENCKEN ET AL.: "Repellent Efficacy of a Combination Containing Imidacloprid and Permethrin against Sand Flies (Phlebotomus papatasi) on Dogs" PARASITOLOGY RESEARCH, vol. 90, July 2003 (2003-07), pages S108-S111, XP008031057 page S110, left-hand column, paragraph 4 - right-hand column, paragraph 2 ----- | 1-6 |
| P,X | DATABASE WPI Section Ch, Week 200348 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C07, AN 2003-508680 XP002282241 & JP 2003 047384 A (YUKO YAKUHI KOGYO KK) 18 February 2003 (2003-02-18) abstract ----- | 1-3,6 |
| P,X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 07, 3 July 2003 (2003-07-03) & JP 2003 063911 A (NISHIMOTO KOICHI), 5 March 2003 (2003-03-05) abstract ----- | 1-3,6 |
| A | WO 02/087338 A (DORN HUBERT ; GILGES MARTIN (DE); HANSEN OLAF (DE); BAYER AG (DE); SIR) 7 November 2002 (2002-11-07) cited in the application page 1, line 5 - line 8 page 4, line 9 - line 14 ----- | 1-6 |
| | -/- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000017

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>DATABASE CROPU 'Online! R.ARTHER ET AL.: "Comparative evaluation of topically applied imidacloprid, permethrin, selamectin and fipronil for control of fleas and ticks on dogs" XP002282240 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 2002-81364 abstract & PROC.AM.ASSOC.VET.PARASITOL. 46 MEET., 2001, page 38,</p> | 1-6 |
| A | <p>WO 02/43494 A (BAYER AG) 6 June 2002 (2002-06-06) page 1, line 1 - line 7 page 3, line 20 - line 26 page 20, line 2 - line 4</p> | 1-6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000017

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| JP 2001139403 | A | 22-05-2001 | NONE | |
| WO 0228186 | A | 11-04-2002 | US 2002115565 A1 | 22-08-2002 |
| | | | AU 1133502 A | 22-04-2002 |
| | | | AU 1343502 A | 15-04-2002 |
| | | | AU 9647601 A | 22-04-2002 |
| | | | BR 0114435 A | 03-02-2004 |
| | | | BR 0114446 A | 03-02-2004 |
| | | | CA 2423995 A1 | 18-04-2002 |
| | | | CA 2424018 A1 | 18-04-2002 |
| | | | CA 2424096 A1 | 11-04-2002 |
| | | | CN 1477930 T | 25-02-2004 |
| | | | CN 1479575 T | 03-03-2004 |
| | | | EP 1322163 A2 | 02-07-2003 |
| | | | EP 1322165 A2 | 02-07-2003 |
| | | | EP 1322166 A2 | 02-07-2003 |
| | | | HU 0301364 A2 | 29-09-2003 |
| | | | WO 0230201 A2 | 18-04-2002 |
| | | | WO 0230202 A2 | 18-04-2002 |
| | | | WO 0228186 A2 | 11-04-2002 |
| | | | US 2002115564 A1 | 22-08-2002 |
| | | | US 2002129406 A1 | 12-09-2002 |
| WO 0230201 | A | 18-04-2002 | US 2002129406 A1 | 12-09-2002 |
| | | | AU 1133502 A | 22-04-2002 |
| | | | AU 1343502 A | 15-04-2002 |
| | | | AU 9647601 A | 22-04-2002 |
| | | | BR 0114435 A | 03-02-2004 |
| | | | BR 0114446 A | 03-02-2004 |
| | | | CA 2423995 A1 | 18-04-2002 |
| | | | CA 2424018 A1 | 18-04-2002 |
| | | | CA 2424096 A1 | 11-04-2002 |
| | | | CN 1477930 T | 25-02-2004 |
| | | | CN 1479575 T | 03-03-2004 |
| | | | EP 1322163 A2 | 02-07-2003 |
| | | | EP 1322165 A2 | 02-07-2003 |
| | | | EP 1322166 A2 | 02-07-2003 |
| | | | HU 0301364 A2 | 29-09-2003 |
| | | | WO 0230201 A2 | 18-04-2002 |
| | | | WO 0230202 A2 | 18-04-2002 |
| | | | WO 0228186 A2 | 11-04-2002 |
| | | | US 2002115564 A1 | 22-08-2002 |
| | | | US 2002115565 A1 | 22-08-2002 |
| WO 0230202 | A | 18-04-2002 | US 2002115564 A1 | 22-08-2002 |
| | | | AU 1133502 A | 22-04-2002 |
| | | | AU 1343502 A | 15-04-2002 |
| | | | AU 9647601 A | 22-04-2002 |
| | | | BR 0114435 A | 03-02-2004 |
| | | | BR 0114446 A | 03-02-2004 |
| | | | CA 2423995 A1 | 18-04-2002 |
| | | | CA 2424018 A1 | 18-04-2002 |
| | | | CA 2424096 A1 | 11-04-2002 |
| | | | CN 1477930 T | 25-02-2004 |
| | | | CN 1479575 T | 03-03-2004 |
| | | | EP 1322163 A2 | 02-07-2003 |
| | | | EP 1322165 A2 | 02-07-2003 |
| | | | EP 1322166 A2 | 02-07-2003 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000017

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0230202 | A | HU 0301364 A2 | 29-09-2003 |
| | | WO 0230201 A2 | 18-04-2002 |
| | | WO 0230202 A2 | 18-04-2002 |
| | | WO 0228186 A2 | 11-04-2002 |
| | | US 2002129406 A1 | 12-09-2002 |
| | | US 2002115565 A1 | 22-08-2002 |
| JP 2003047384 | A | 18-02-2003 | NONE |
| JP 2003063911 | A | 05-03-2003 | NONE |
| WO 02087338 | A | 07-11-2002 | DE 10117676 A1 |
| | | CA 2443159 A1 | 07-11-2002 |
| | | CZ 20032724 A3 | 14-01-2004 |
| | | EE 200300490 A | 15-12-2003 |
| | | WO 02087338 A1 | 07-11-2002 |
| | | EP 1379138 A1 | 14-01-2004 |
| | | HU 0303840 A2 | 29-03-2004 |
| | | NO 20034512 A | 01-12-2003 |
| | | SK 12352003 A3 | 03-02-2004 |
| WO 0243494 | A | 06-06-2002 | US 2002103233 A1 |
| | | AU 1785102 A | 11-06-2002 |
| | | BR 0115777 A | 16-09-2003 |
| | | CA 2429218 A1 | 06-06-2002 |
| | | CZ 20031400 A3 | 12-11-2003 |
| | | EP 1349456 A2 | 08-10-2003 |
| | | HU 0303863 A2 | 29-03-2004 |
| | | SK 6262003 A3 | 04-11-2003 |
| | | WO 0243494 A2 | 06-06-2002 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000017

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A01N53/00 A01N55/00 A01N37/34 A01N37/38 A01N31/14
 //(A01N53/00,51:00,47:40,43:86,43:40,43:22),(A01N55/00,51:00,47:40
 43:86,43:40,43:22),(A01N37/34,51:00,47:40,43:86,43:40,43:22)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, CAB Data, BIOSIS, EMBASE, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | <p>DATABASE CROPU 'Online! XP002282238 gefunden im STN-INTERNATIONAL Database accession no. 2001-89046 Zusammenfassung & JP 2001 139403 A (JUKA-LIFETEK) 22. Mai 2001 (2001-05-22)</p> | 1-6 |
| X | <p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; E.H.ZECK: "Investigations on the green vegetable bug (Nezara viridula Linn.)" XP002282239 gefunden im STN-INTERNATIONAL Database accession no. 28:17481 CA Zusammenfassung -/--</p> | 1,6 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Mai 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/06/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lamers, W

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| | & AGR.GAZ.N.S.WALES, Bd. 44, Nr. 594, 1992, Seiten 675-682, ----- | |
| X | WO 02/28186 A (MONSANTO TECHNOLOGY LLC ; ASRAR JAWED (US); KOHN FRANK C (US)) 11. April 2002 (2002-04-11) Seite 6, Zeile 5 - Seite 9, Zeile 7 Seite 9, Zeile 32 - Seite 10, Zeile 4 ----- | 1-3,6 |
| X | WO 02/30201 A (MONSANTO TECHNOLOGY LLC ; ASRAR JAWED (US); KOHN FRANK C (US)) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 6, Zeile 6 - Zeile 22 Seite 8, Zeile 20 - Zeile 24 ----- | 1,2,6 |
| X | WO 02/30202 A (MONSANTO TECHNOLOGY LLC ; ASRAR JAWED (US); KOHN FRANK C (US)) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 6, Zeile 6 - Zeile 14 Seite 8, Zeile 7 - Zeile 12 ----- | 1-3,6 |
| P,X | N.MENCKEN ET AL.: "Repellent Efficacy of a Combination Containing Imidacloprid and Permethrin against Sand Flies (Phlebotomus papatasi) on Dogs" PARASITOLOGY RESEARCH, Bd. 90, Juli 2003 (2003-07), Seiten S108-S111, XP008031057 Seite S110, linke Spalte, Absatz 4 - rechte Spalte, Absatz 2 ----- | 1-6 |
| P,X | DATABASE WPI Section Ch, Week 200348 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C07, AN 2003-508680 XP002282241 & JP 2003 047384 A (YUKO YAKUHHIN KOGYO KK) 18. Februar 2003 (2003-02-18) Zusammenfassung ----- | 1-3,6 |
| P,X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 2003, Nr. 07, 3. Juli 2003 (2003-07-03) & JP 2003 063911 A (NISHIMOTO KOICHI), 5. März 2003 (2003-03-05) Zusammenfassung ----- | 1-3,6 |
| A | WO 02/087338 A (DORN HUBERT ; GILGES MARTIN (DE); HANSEN OLAF (DE); BAYER AG (DE); SIR) 7. November 2002 (2002-11-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 5 - Zeile 8 Seite 4, Zeile 9 - Zeile 14 ----- | 1-6 |
| | ----- -/- | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000017

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | <p>DATABASE CROPU 'Online! R.ARTHER ET AL.: "Comparative evaluation of topically applied imidacloprid, permethrin, selamectin and fipronil for control of fleas and ticks on dogs" XP002282240 gefunden im STN-INTERNATIONAL Database accession no. 2002-81364 Zusammenfassung & PROC.AM.ASSOC.VET.PARASITOL. 46 MEET., 2001, Seite 38,</p> | 1-6 |
| A | <p>WO 02/43494 A (BAYER AG) 6. Juni 2002 (2002-06-06) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 7 Seite 3, Zeile 20 - Zeile 26 Seite 20, Zeile 2 - Zeile 4</p> | 1-6 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000017

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| JP 2001139403 A | 22-05-2001 | KEINE | |
| WO 0228186 A | 11-04-2002 | US 2002115565 A1 | 22-08-2002 |
| | | AU 1133502 A | 22-04-2002 |
| | | AU 1343502 A | 15-04-2002 |
| | | AU 9647601 A | 22-04-2002 |
| | | BR 0114435 A | 03-02-2004 |
| | | BR 0114446 A | 03-02-2004 |
| | | CA 2423995 A1 | 18-04-2002 |
| | | CA 2424018 A1 | 18-04-2002 |
| | | CA 2424096 A1 | 11-04-2002 |
| | | CN 1477930 T | 25-02-2004 |
| | | CN 1479575 T | 03-03-2004 |
| | | EP 1322163 A2 | 02-07-2003 |
| | | EP 1322165 A2 | 02-07-2003 |
| | | EP 1322166 A2 | 02-07-2003 |
| | | HU 0301364 A2 | 29-09-2003 |
| | | WO 0230201 A2 | 18-04-2002 |
| | | WO 0230202 A2 | 18-04-2002 |
| | | WO 0228186 A2 | 11-04-2002 |
| | | US 2002115564 A1 | 22-08-2002 |
| | | US 2002129406 A1 | 12-09-2002 |
| WO 0230201 A | 18-04-2002 | US 2002129406 A1 | 12-09-2002 |
| | | AU 1133502 A | 22-04-2002 |
| | | AU 1343502 A | 15-04-2002 |
| | | AU 9647601 A | 22-04-2002 |
| | | BR 0114435 A | 03-02-2004 |
| | | BR 0114446 A | 03-02-2004 |
| | | CA 2423995 A1 | 18-04-2002 |
| | | CA 2424018 A1 | 18-04-2002 |
| | | CA 2424096 A1 | 11-04-2002 |
| | | CN 1477930 T | 25-02-2004 |
| | | CN 1479575 T | 03-03-2004 |
| | | EP 1322163 A2 | 02-07-2003 |
| | | EP 1322165 A2 | 02-07-2003 |
| | | EP 1322166 A2 | 02-07-2003 |
| | | HU 0301364 A2 | 29-09-2003 |
| | | WO 0230201 A2 | 18-04-2002 |
| | | WO 0230202 A2 | 18-04-2002 |
| | | WO 0228186 A2 | 11-04-2002 |
| | | US 2002115564 A1 | 22-08-2002 |
| | | US 2002115565 A1 | 22-08-2002 |
| WO 0230202 A | 18-04-2002 | US 2002115564 A1 | 22-08-2002 |
| | | AU 1133502 A | 22-04-2002 |
| | | AU 1343502 A | 15-04-2002 |
| | | AU 9647601 A | 22-04-2002 |
| | | BR 0114435 A | 03-02-2004 |
| | | BR 0114446 A | 03-02-2004 |
| | | CA 2423995 A1 | 18-04-2002 |
| | | CA 2424018 A1 | 18-04-2002 |
| | | CA 2424096 A1 | 11-04-2002 |
| | | CN 1477930 T | 25-02-2004 |
| | | CN 1479575 T | 03-03-2004 |
| | | EP 1322163 A2 | 02-07-2003 |
| | | EP 1322165 A2 | 02-07-2003 |
| | | EP 1322166 A2 | 02-07-2003 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000017

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0230202 A | | HU 0301364 A2 | 29-09-2003 |
| | | WO 0230201 A2 | 18-04-2002 |
| | | WO 0230202 A2 | 18-04-2002 |
| | | WO 0228186 A2 | 11-04-2002 |
| | | US 2002129406 A1 | 12-09-2002 |
| | | US 2002115565 A1 | 22-08-2002 |
| JP 2003047384 A | 18-02-2003 | KEINE | |
| JP 2003063911 A | 05-03-2003 | KEINE | |
| WO 02087338 A | 07-11-2002 | DE 10117676 A1 | 10-10-2002 |
| | | CA 2443159 A1 | 07-11-2002 |
| | | CZ 20032724 A3 | 14-01-2004 |
| | | EE 200300490 A | 15-12-2003 |
| | | WO 02087338 A1 | 07-11-2002 |
| | | EP 1379138 A1 | 14-01-2004 |
| | | HU 0303840 A2 | 29-03-2004 |
| | | NO 20034512 A | 01-12-2003 |
| | | SK 12352003 A3 | 03-02-2004 |
| WO 0243494 A | 06-06-2002 | US 2002103233 A1 | 01-08-2002 |
| | | AU 1785102 A | 11-06-2002 |
| | | BR 0115777 A | 16-09-2003 |
| | | CA 2429218 A1 | 06-06-2002 |
| | | CZ 20031400 A3 | 12-11-2003 |
| | | EP 1349456 A2 | 08-10-2003 |
| | | HU 0303863 A2 | 29-03-2004 |
| | | SK 6262003 A3 | 04-11-2003 |
| | | WO 0243494 A2 | 06-06-2002 |